

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/565, 9/70		A1	(11) 国際公開番号 WO 91/17752
			(43) 国際公開日 1991年11月28日 (28. 11. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00578 (22) 国際出願日 1991年4月26日 (26. 04. 91) (30) 優先権データ 特願平2/128160 1990年5月17日 (17. 05. 90) JP		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明人/出願人 (米国についてのみ) 中川 晃 (NAKAGAWA, Akira) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市藤木町970の11 Saga, (JP) 平野宗彦 (HIRANO, Munehiko) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市萱方町201の5 Saga, (JP) 新村 幸 (SHINMURA, Miyuki) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市桜町1175の3 Saga, (JP) (74) 代理人 弁理士 伊東哲也, 外 (ITOH, Tetsuya et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目8番1号 虎ノ門電気ビル Tokyo, (JP)			
(54) Title : PERCUTANEOUS PREPARATION CONTAINING ESTRADIOL			
(54) 発明の名称 エストラジオール経皮投与製剤			
(57) Abstract  A percutaneous preparation containing estradiol as the pharmaceutically active ingredient and the following components as the base: (1) an elastic polymer of the formula (A-B) <sub>n</sub> X or (A-B) <sub>n</sub> -A, wherein A represents substantially a block of a monovinyl-substituted aromatic compound polymer, B represents substantially a block of a conjugated diolefin copolymer, n is an integer of 3 to 7, and X represents a residue of a polyfunctional compound to which are bonded n polymer (A-B) chains, (2) crotamiton, and (3) a water-absorbent polymer. It has a sufficient drug efficacy and does not cause redness or eruption.			

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

基剤成分が、

(1) (A - B) <sub>n</sub> X または (A - B) <sub>n</sub> - A 型弾性重合体、

[式中、Aは実質的にモノビニル置換芳香族化合物重合体ブロック、Bは実質的に共役ジオレフィン共重合体ブロック、nは3～7の整数、Xはnの重合体鎖(A - B)が結合している多官能化合物から誘導された残基を表す]

(2) クロタミトン、および

(3) 吸水高分子、

を含有し、さらに薬効成分としてエストラジオールを含有してなり、十分な薬効を発現し、しかも発赤、かぶれ等のないエストラジオール経皮投与製剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	モザンビーク
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU	ソビエト連邦
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	TD	チャド
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トゴ
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	US	米国
DE	ドイツ	MC	モナコ		
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

1  
明 細 書

エストラジオール経皮投与製剤

〔技術分野〕

本発明は、エストラジオールを持続的に放出するのに好適なエストラジオール経皮投与製剤に関するものである。

〔従来技術〕

エストラジオールは、女性の生殖可能な時期に卵巣より分泌されるエストロゲン（卵胞ホルモン）である。従って、閉経前後の女性は主としてエストラジオールの欠乏を来たし、更年期障害や月経異常等の症状が生じる。現在、これらの症状を改善する目的で、経口剤等による治療法が行われているものの、胃腸等の消化管や肝臓等により迅速に代謝され不活性化されるため、十分な薬効発現を期待するためには高用量のエストラジオールを服用しなければならない。また、高用量の使用は副作用等の発現性が高まる恐れがある。

そこで、消化管や肝臓等を経由しない経皮投与を対象とした投与方法が検討されている。例えば特開昭57-154122号公報には、ヒドロキシプロピルセルロースエタノールのゲルに溶解しているエストラジオールをエチレン酢酸ビニル膜で放出して制御する方法、また特開昭

60-152413 号公報には、経皮吸収促進剤としてメントールを含有する経皮吸収製剤が開示されているのみで貼付剤に関しては何ら記載されていない。

一方、特開昭 61-17513 号公報には、プロピレングリコールとグリセリンをある特定比に混合してなる薬物透過促進剤を用いた医薬組成物に関して述べられている。また、特開昭 61-155321 号公報には、粘着基剤として粘着性樹脂材料（ポリテルペン樹脂、炭化水素樹脂等）、天然ゴムまたは合成ゴム（ポリイソブチレン、スチレンーブチレン重合体、スチレンーイソブレン重合体、スチレンーエチレンーブチレン重合体、1,4-ポリイソブレン等）およびガラクトマンナン等の水中で膨潤することのできるポリマーを主成分とする貼付剤が開示されている。さらには特開昭 63-233916 号公報には、7層積層体からなるデバイスに関する貼付剤が開示されている。

上記のように各種検討が行われているエストラジオール経皮投与製剤は、1つには複雑な構造のため、その製造に特殊な工程を必要とし、製造設備が高くなる。他の面では含有された活性物質は限られた割合しか利用されず生物学的利用率が低い。さらにエタノール等の吸収促進剤等の添加は、経皮に投与するという面から皮膚刺激の点で問題がある。

以上の問題点に鑑み、本発明者等は 1) シンプルな構造、2) 生物学的利用率の向上、および 3) 皮膚刺激の

低減を図ったエストラジオール経皮投与製剤を提供することを目的とし鋭意検討を続けた結果、本発明の完成に至ったものである。

〔発明の開示〕

すなわち本発明のエストラジオール経皮投与製剤は、

- 1) 製剤のベースとして  $(A-B)_n X$  または  $(A-B)_n-A$  型弾性重合体、

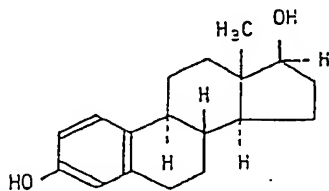
〔式中、Aは実質的にモノビニル置換芳香族化合物重合体ブロック、Bは実質的に共役ジオレフィン共重合体ブロック、nは3～7の整数、Xはnの重合体鎖(A-B)が結合している多官能化合物から誘導された残基を表す〕

- 2) クロタミトン、

- 3) 吸水性高分子、

を基剤成分として含有し、さらに薬効成分としてエストラジオールを含有するものである。

本発明に用いられるエストラジオールとは、一般名エストラー 1.3.5 (10) トリエン-3.17 $\beta$ -ジオールであり、下記の構造式によって示される。



このエストラジオールの含有量は、エストラジオール経皮投与製剤中に0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%、さらに好ましくは0.1～1重量%である。

本発明において、製剤ベースとして用いられる(A-B)<sub>n</sub>Xまたは(A-B)<sub>n</sub>-A型弾性重合体は、具体的には市販品として容易に入手できるシエル化学製のスチレン-ブタジエーン-スチレンブロック共重合体(カリフレックスTR-1101)、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111)、フィリップベトロリアム社製のソルプレン418、日本合成ゴム社製のJSR 5000、日本ゼオン社製のクインタック3421等が挙げられるが、特にスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体が好適に用いられる。このような、(A-B)<sub>n</sub>Xまたは(A-B)<sub>n</sub>-A型弾性重合体を製剤ベースとして用いることによって、エストラジオールの放出、生物学的利用率の大幅な向上が図られる。

本発明に用いられるクロタミトン<sup>®</sup>は、エストラジオールの溶解性に優れ、製剤からの放出、経皮吸収を大幅に向上させるものである。また、クロタミトンをエストラジオールの溶解剤、吸収促進剤として配合された例はなく、それを示唆する公知文献も見あたらない。

本発明に用いられる吸水高分子は、白重の10倍以上の水を吸収しゲル化膨潤するものであって、好ましくは微

粉体のもので、例えばポリアクリル酸およびその金属塩、例えばナトリウム塩、カルボキシメチル化されたポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースおよびその金属塩、カルボキシメチルポリマー等に軽度の架橋結合を導入したもの、またはデンプンアクリロニトリルグラフトケン化物金属塩等が用いられ、これらの微粉体が特に好ましく用いられる

具体的な吸水高分子としては、三洋化成製サンウエット (IM-300, IM-1000, IM-10000MPS 等)、製鉄化学製アクアキーブ (4S, 4SH等)、住友化学製スミカゲル (SP-520, SP-540, N-100, NP-1020, NP-1040 等)、荒川化学製アラソープ (800, 800FS-100F 等) が用いられる。

これら、弾性重合体、クロタミトンおよび吸水高分子を必須成分とする基剤成分を用いることによって、利用率の向上と貼付時の発汗等によるムレ、薬物の刺激等による発赤、気触れの大幅な低減が図れる。

本発明のエストラジオール経皮投与製剤において、 $(A-B)_nX$  または  $(A-B)_n-A$  型弾性重合体、クロタミトンおよび吸水高分子の好ましい含有量は以下の通りである。

すなわち、 $(A-B)_nX$  または  $(A-B)_n-A$  型弾性重合体、クロタミトン、吸水性高分子からなる必須成分の含有量の総量は、製剤中、20～99重量%、さらに

好ましくは30～60重量%である。さらに各々の成分の含有量は、製剤中 $(A-B)nX$ または $(A-B)n-A$ 型弾性重合体 5～50重量%、さらに好ましくは10～30重量%、クロタミトン 1～20重量%、さらに好ましくは2～10重量%、吸水高分子 1～20重量%、さらに好ましくは2～10重量%であり、この範囲の組合せが最も本発明の効果を現す。

本発明のエストラジオール経皮投与製剤には、上記必須成分に加え従来公知の酸化防止剤、流動パラフィン等の軟化剤、粘着付与剤、無機充填剤、老化防止剤等の各種配合剤が適宜適量含有される。

また、本発明の製剤の支持体としては、薬物の放出に影響がなく柔軟性に優れるものが望ましく、ポリエステルフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエチレンフィルム、アルミニウム箔より選ばれるか、またはこれらが張り合わされた柔軟性のあるプラスチックフィルム、あるいはポリ塩化ビニルとポリエステルフィルム、ポリウレタンとポリエステルフィルムとを張り合わせたもの、もしくはアルミニウムが蒸着された柔軟性のあるプラスチックフィルム等の複合素材が好ましい。

次に、本発明のエストラジオール経皮投与製剤の製造法について説明する。

まず、基剤成分を加熱溶解した後、薬物、クロタミトンを加え、上記の支持体に展着し、ライナーで覆い、所



望の形状に切断し、製品<sup>7</sup>となすか、あるいは一旦、剥離処理の施されたフィルムに展着後、適当な支持体に転写圧着し、製品となすこともできる。

このようにして得られた本発明のエストラジオール経皮投与製剤は、含有薬物であるエストラジオールの放出を高め、生物学的利用率を向上させると共に、連続投与、長期投与における皮膚刺激を大幅に軽減させるという効果を有する。

〔図面の簡単な説明〕

図 1 は、経時におけるエストラジオール透過量を示すグラフである。

図 2 は、経時におけるエストラジオール透過量を示すグラフである。

図 2 は、経時におけるウサギ血中のエストラジオール濃度を示すグラフである。

〔実施例〕

以下、実施例、実験例等を挙げて本発明をより詳細に説明する。なお、実施例、比較例、参考例中、“部”とあるのはすべて重量部を意味する。

実施例 1

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107)

35.00部

8

流動パラフィン	56.99部
ブチルヒドロキシトルエン	2.00部
クロタミトン	1.00部
吸水性高分子（スミカゲルSP-520）	5.00部
エストラジオール	0.01部

この処方で各成分を上記の製造法に基づいて展着し、  
所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリ  
ックスとした。

### 実施例 2

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 （商品名カリフレックスTR-1107）	35.00部
流動パラフィン	52.50部
ブチルヒドロキシトルエン	2.00部
クロタミトン	5.00部
吸水性高分子（スミカゲルSP-520）	5.00部
エストラジオール	0.50部

この処方で各成分を上記の製造法に基づき展着し、所  
望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリッ  
クスとした。

### 実施例 3

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 （商品名カリフレックスTR-1107）	30.25部
流動パラフィン	32.75部
ブチルヒドロキシトルエン	2.00部

クロタミトン	20.00部
吸水性高分子（スミカゲルSP-520）	5.00部
エストラジオール	10.00部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 （商品名カリフレックスTR-1107）	35.00部
流動パラフィン	56.50部
ブチルヒドロキシトルエン	2.00部
クロタミトン	1.00部
吸水性高分子（商品名アクアキープ 4SH）	1.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 5

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 （商品名カリフレックスTR-1107）	20.00部
流動パラフィン	52.50部
ブチルヒドロキシトルエン	2.00部
クロタミトン	5.00部
吸水性高分子（商品名アクアキープ 4SH）	20.00部

エストラジオール

0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 6

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックスTR-1107) 35.00部

流動パラフィン 52.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子(商品名アラソープ800F) 5.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 7

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックスTR-1107) 35.00部

流動パラフィン 52.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子(商品名アラソープS-100F) 5.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所

望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 8

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107 ) 35.00部

流動パラフィン 52.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエット IM-300MPS) 5.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 9

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107 ) 35.00部

流動パラフィン 52.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエット IM-1000MPS) 5.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所

望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 10

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107 ) 25.00部

流動パラフィン 37.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウェット IM-1000MPS) 5.00部

粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)

(商品名アルコン P-100 ) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方で各成分を上記の製造法に基づき展育し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 11

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107 ) 5.00部

流動パラフィン 47.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウェット IM-1000MPS) 5.00部

13

粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）

（商品名アルコン P-100 ） 35.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 12

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

（商品名カリフレックス TR-1107 ） 50.00部

流動パラフィン 25.00部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

（商品名サンウエット IM-1000MPS） 5.00部

粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）

（商品名アルコン P-100 ） 12.50部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 13

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

（商品名カリフレックス TR-1107 ） 27.00部

流動パラフィン 38.50部

14

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 2.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエット IM-1000MPS) 5.00部

粘着付与剤 (ロジンエステル)

(商品名 KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 14

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107) 26.50部

流動パラフィン 39.00部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエット IM-1000MPS) 2.00部

粘着付与剤 (ロジンエステル)

(商品名 KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。



実施例 15

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107) 25.00部

流動パラフィン 37.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエット IM-1000MPS) 5.00部

粘着付与剤 (ロジンエステル)

(商品名 KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 16

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107) 22.50部

流動パラフィン 35.00部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエット IM-1000MPS) 10.00部

粘着付与剤 (ロジンエステル)

(商品名 KE-311) 25.00部

エストラジオール

0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 17

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

商品名カリフレックス TR-1107 ) 22.50部

流動パラフィン 35.00部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 10.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエット IM-1000MPS) 5.00部

粘着付与剤 (ロジンエステル)

(商品名 KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 18

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107 ) 25.00部

流動パラフィン 37.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

## 吸水性高分子

(商品名 サンウエット IM-1000MPS) 5.00部

## 粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)

(商品名 アルコン P-100) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方で各成分を上記の製造法に基づき展育し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 19

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名 カリフレックス TR-1111) 25.00部

流動パラフィン 37.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

## 吸水性高分子

(商品名 サンウエット IM-1000MPS) 5.00部

## 粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)

(商品名 アルコン P-100) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方で各成分を上記の製造法に基づき展育し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 20

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体

18

(商品名カリフレックスTR-1107)	22.50部
ポリイソブチレン	5.00部
流動パラフィン	35.00部
ブチルヒドロキシトルエン	2.00部
クロタミトン	5.00部
吸水性高分子 (商品名サンウエットIM-1000MPS)	5.00部

粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)

(商品名アルコンP-100)	25.00部
エストラジオール	0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 21

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックスTR-1111)	22.50部
ポリイソブチレン	5.00部
流動パラフィン	35.00部
ブチルヒドロキシトルエン	2.00部
クロタミトン	5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエットIM-1000MPS)	5.00部
粘着付与剤 (脂環族飽和炭化水素樹脂)	
(商品名アルコンP-100)	25.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウェットIM-1000MPS) 5.00部

粘着付与剤(ロジンエステル)

(商品名KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 実施例 24

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックスTR-1111) 22.50部

ポリイソブチレン 5.00部

流動パラフィン 35.00部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウェットIM-1000MPS) 5.00部

粘着付与剤(ロジンエステル)

(商品名KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

エストラジオール

0.50部

この処方で各成分を上記の製造法に基づき展育し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 22

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックスTR-1111) 25.00部

流動パラフィン 37.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子

(商品名サンウエットIM-1000MPS) 5.00部

粘着付与剤(ロジンエステル)

(商品名KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方で各成分を上記の製造法に基づき展育し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

実施例 23

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックスTR-1107) 22.50部

ポリイソブチレン 5.00部

流動パラフィン 35.00部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

比較例 1

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107) 25.00部

ポリイソブチレン 5.00部

流動パラフィン 37.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

クロタミトン 5.00部

粘着付与剤 (ロジンエステル)

(商品名 KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

比較例 2

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体

(商品名カリフレックス TR-1107) 25.00部

ポリイソブチレン 5.00部

流動パラフィン 37.50部

ブチルヒドロキシトルエン 2.00部

吸水性高分子

(商品名 サンウエット IM-1000MPS) 5.00部

粘着付与剤 (ロジンエステル)

(商品名 KE-311) 25.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を上記の製造法に基づき展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与マトリックスとした。

#### 参考例 1

アクリル樹脂系溶剤型感圧接着剤

(商品名 NISSETSU PE-300、固形分40%) 95.52部

(乾燥後 89.53部)

クロタミトン 2.13部

(乾燥後 4.99部)

吸水性高分子 (商品名 スミカゲル SP-520) 2.13部

(乾燥後 4.99部)

エストラジオール 0.21部

(乾燥後 0.49部)

この処方では各成分を混合した後、溶剤蒸発後の膏体厚みが実施例と同様になるように支持体に展着し、所望の大きさに切断しエストラジオール経皮投与製剤とした。

#### 参考例 2

シリコーン粘着剤

(商品名 シラスコン 355 Medical Adhesive) 89.50部

クロタミトン 5.00部

吸水性高分子 (商品名 スミカゲル SP-520) 5.00部

エストラジオール 0.50部

この処方では各成分を混合した後、溶剤蒸発後の膏体厚みが実施例と同様になるように支持体に展着し、所望の



大きさに切断しエストラジオール経皮投与製剤とした。

### 実験例 1

(エストラジオール溶解試験)

下記の方法でエストラジオールの溶解試験を行ない、結果を表 1 に示した。ここに用いられる溶解剤は本製剤の製造方法（加熱溶解）に使用可能な表 1 に示す化合物で検討した。試験方法はエストラジオールに対し溶解剤を  $\times 2$  ,  $\times 4$  ,  $\times 8$  ,  $\times 12$  ,  $\times 16$  ,  $\times 20$  倍量で混合し、  
150℃で 1 時間加熱し 5℃で 2 週間保存した後に溶解状態を観察した。

表 1

溶 解 剤 比 率	× 2	× 4	× 8	× 12	× 16	× 20
Benzyl alcohol	×	×	×	×	×	×
MYL-10 * 1	×	×	×	×	×	×
Ethyleneglycol	×	×	×	×	×	×
Peppermint oil	×	×	×	×	×	×
BL-4.2 * 2	×	×	×	×	×	×
Crotamiton	×	○	○	○	○	○
DIPA * 3	×	×	×	×	×	×

表中、○は完全に溶解しているもの、×は少しでも結晶があるものをそれぞれ示す。

\* 1 : 界面活性剤 Polyethylenglycol (10) monolaurate

\* 2 : 界面活性剤 Polyoxyethylene (4.2) Lauryl ether

\* 3 : Di-iso-propanolamine

この表 1 に示されるようにクロタミトンのみが優れた溶解性を示すことが判る。

### 実験例 2

(ヘアレスマウス皮膚透過試験 1)

実施例 2、参考例 1～2 の製剤を用い、ヘアレスマウス皮膚透過試験を行い、結果を図 1 に示す。

図 1 に示されるように、実施例 2 の製剤は参考例 1～2 の製剤に比較し、明らかにエストラジオールの放出が高いことを示している。これは本発明の製剤が基剤成分として  $(A-B)_n X$  または  $(A-B)_n - A$  型弾性重合体を用いていることに起因するものである。

### 実験例 3

(ヘアレスマウス皮膚透過試験 2)

実施例 13、15、17、23 および比較例 2 の製剤を用い、ヘアレスマウス皮膚透過試験を行い、結果を図 2 に示した。

図 2 に示されるように、実施例 13、15、17、23 の製剤は比較例 2 の製剤に比較し、明らかにエストラジオールの放出が高いことを示している。これは本発明の製剤が、吸収促進剤としてクロタミトンを用いていることに起因するものである。

### 実験例 4

(皮膚刺激試験)

実施例 14～16、23 および比較例 1 の製剤を用い、健康

成人男子15名の胸部に 3.5日間、貼付し皮膚の状態を観察した。結果を表2に示す。

なお、皮膚刺激判定基準は下記の通りである。

変化なし	；	—
微弱な発赤	；	±
明瞭な発赤	；	+
重篤なかぶれ	；	++

表 2

例	—	+	±	++	合 計	陽性率±以上%
実施例14	13	2	0	0	15	13.3
実施例15	14	1	0	0	15	6.7
実施例16	14	1	0	0	15	6.7
実施例23	14	1	0	0	15	6.7
比較例 1	4	3	4	4	15	73.3

表 2 に示されるように、実施例 14～16、23 の製剤は比較例 1 の製剤に比較し、明らかに皮膚刺激が少なく吸水高分子の配合による効果が現れていた。

#### 実験例 5

(ウサギ血中濃度測定試験)

実施例 13、15、17、23 および比較例 2 の製剤を用い、ウサギ血中濃度測定を行った。日本白色家うさぎの背部の毛を除去し、経時的に血中のエストラジオール濃度を測定し、結果を図 3 に示す。

図 3 に示されるように、実施例 13、15、17、23 の製剤は比較例 2 の製剤に比較し血中濃度の立ち上がり、放出量、持続性の全てにわたり上回っていた。

#### [産業上の利用性]

(A - B) n X または (A - B) n - A 型弾性重合体とクロタミトンおよび吸水高分子を必須成分として含む本発明のエストラジオール経皮投与製剤は、エストラジオールの放出に最も適した製剤となり、十分な薬効を発現し、しかも発赤、かぶれ等のないので、まさに理想的なエストラジオール経皮投与製剤として、産業上非常に有用である。

29  
請 求 の 範 囲

1. 基剤成分が、

(1)  $(A-B)_n X$  または  $(A-B)_n - A$  型弾性重合体、

[式中、Aは実質的にモノビニル置換芳香族化合物重合体ブロック、Bは実質的に共役ジオレフィン共重合体ブロック、nは3～7の整数、Xはnの重合体鎖(A-B)が結合している多官能化合物から誘導された残基を表す]

(2) クロタミトン、および

(3) 吸水高分子、

を含有し、さらに薬効成分としてエストラジオールを含有することを特徴とするエストラジオール経皮投与製剤。

2. 前記基剤成分として  $(A-B)_n X$  または  $(A-B)_n - A$  型弾性重合体 5～50重量%、クロタミトン 1～20重量%、吸水高分子 1～20重量% および薬効成分であるエストラジオール 0.01～10.0重量% 含有する請求項1記載のエストラジオール経皮投与製剤。

図 1

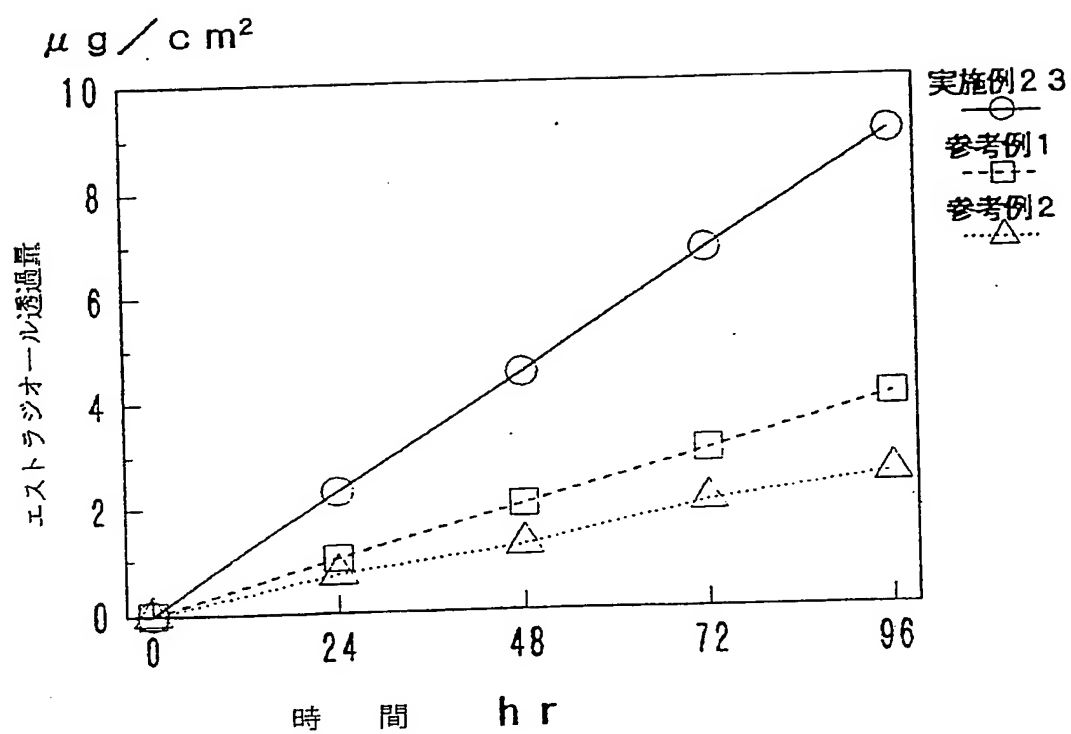




図2

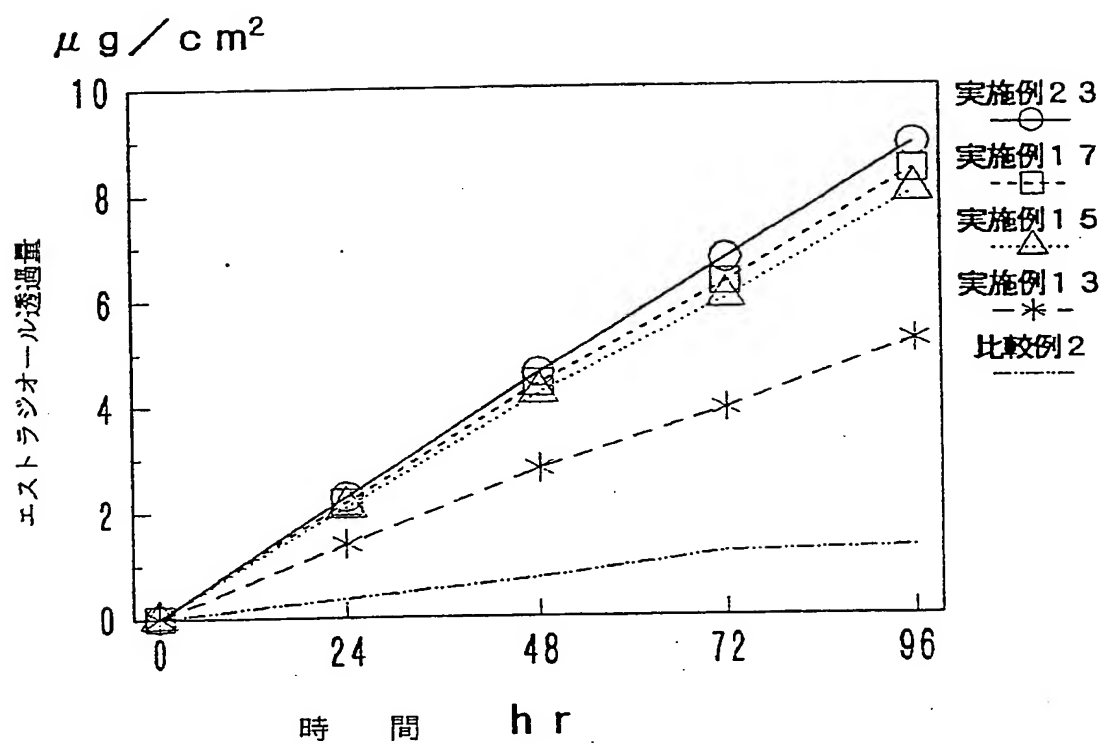
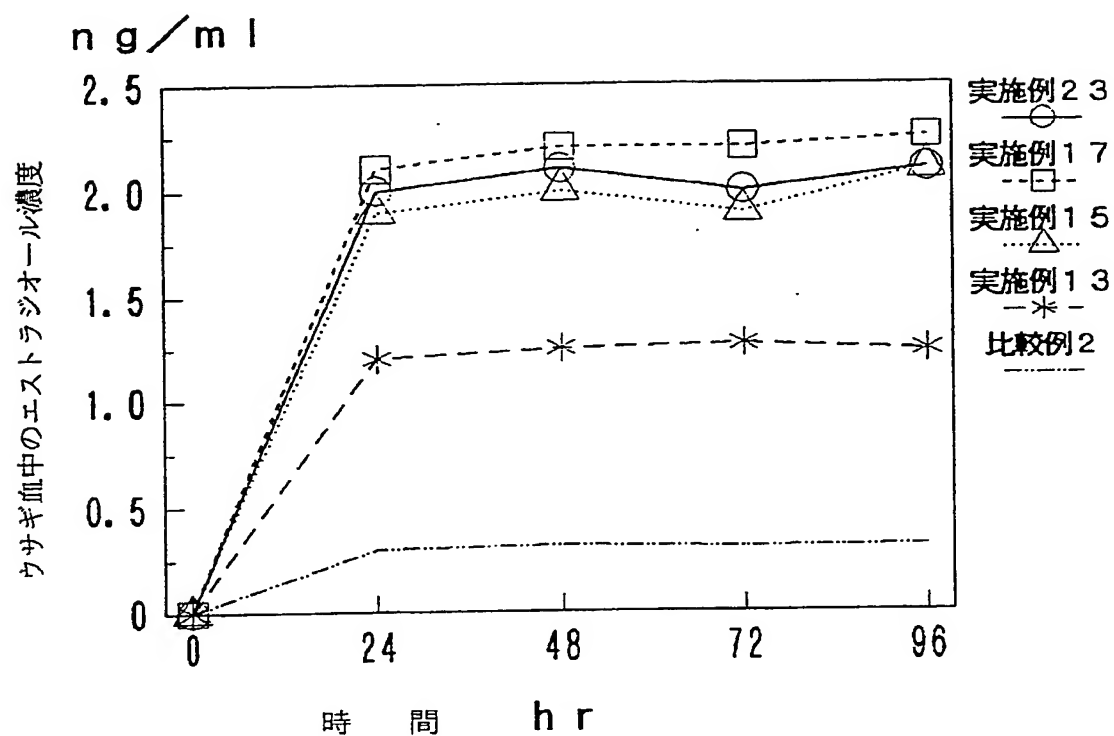


図 3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/00578

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate 'all') <sup>9</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-family: monospace;">Int. Cl<sup>5</sup>    A61K31/565, A61K9/70</div>											
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; font-size: small;">Minimum Documentation Searched<sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <div style="text-align: center; font-size: small;">Classification System<sup>1</sup></div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">IPC            A61K31/565, A61K9/70</div> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <div style="text-align: center; font-size: small;">Classification Symbols</div> </td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: small; margin-top: 10px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are Included in the Fields Searched<sup>8</sup></div>			<div style="text-align: center; font-size: small;">Classification System<sup>1</sup></div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">IPC            A61K31/565, A61K9/70</div>	<div style="text-align: center; font-size: small;">Classification Symbols</div>							
<div style="text-align: center; font-size: small;">Classification System<sup>1</sup></div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">IPC            A61K31/565, A61K9/70</div>	<div style="text-align: center; font-size: small;">Classification Symbols</div>										
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT<sup>5</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: small;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category<sup>6</sup></th> <th style="width: 70%;">Citation of Document,<sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages<sup>12</sup></th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No.<sup>13</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="vertical-align: top;">JP, A, 63-225318 (ALZA Corp.), September 20, 1988 (20. 09. 88)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="vertical-align: top;">JP, A, 63-258817 (CIBA-Geigy AG), October 26, 1988 (26. 10. 88)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-2</td> </tr> </tbody> </table>			Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	A	JP, A, 63-225318 (ALZA Corp.), September 20, 1988 (20. 09. 88)	1-2	A	JP, A, 63-258817 (CIBA-Geigy AG), October 26, 1988 (26. 10. 88)	1-2
Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>									
A	JP, A, 63-225318 (ALZA Corp.), September 20, 1988 (20. 09. 88)	1-2									
A	JP, A, 63-258817 (CIBA-Geigy AG), October 26, 1988 (26. 10. 88)	1-2									
<div style="font-size: x-small;"> <sup>10</sup> Special categories of cited documents:            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </div>		<div style="font-size: x-small;">           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step            "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </div>									
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <div style="text-align: center; font-size: small;">Date of the Actual Completion of the International Search</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">July 11, 1991 (11. 07. 91)</div> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <div style="text-align: center; font-size: small;">Date of Mailing of this International Search Report</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">July 29, 1991 (29. 07. 91)</div> </td> </tr> <tr> <td style="border: none; vertical-align: top;"> <div style="text-align: center; font-size: small;">International Searching Authority</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="border: none; vertical-align: top;"> <div style="text-align: center; font-size: small;">Signature of Authorized Officer</div> </td> </tr> </table>			<div style="text-align: center; font-size: small;">Date of the Actual Completion of the International Search</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">July 11, 1991 (11. 07. 91)</div>	<div style="text-align: center; font-size: small;">Date of Mailing of this International Search Report</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">July 29, 1991 (29. 07. 91)</div>	<div style="text-align: center; font-size: small;">International Searching Authority</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">Japanese Patent Office</div>	<div style="text-align: center; font-size: small;">Signature of Authorized Officer</div>					
<div style="text-align: center; font-size: small;">Date of the Actual Completion of the International Search</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">July 11, 1991 (11. 07. 91)</div>	<div style="text-align: center; font-size: small;">Date of Mailing of this International Search Report</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">July 29, 1991 (29. 07. 91)</div>										
<div style="text-align: center; font-size: small;">International Searching Authority</div> <div style="text-align: center; font-family: monospace;">Japanese Patent Office</div>	<div style="text-align: center; font-size: small;">Signature of Authorized Officer</div>										

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 91/ 00578

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>5</sup> A 61 K 31 / 5 6 5, A 61 K 9 / 7 0		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A 61 K 31 / 5 6 5, A 61 K 9 / 7 0	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-225318 (アルザ・コーポレーション), 20. 9月. 1988 (20. 09. 88)	1-2
A	JP, A, 63-258817 (チバーガイギー アクチュエ グゼルスーフト), 26. 10月. 1988 (26. 10. 88)	1-2
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 記 註		
国際調査を完了した日 11. 07. 91		国際調査報告の発送日 29.07.91
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権利のある局長 特許庁審査官 佐 佐 とも子	14 C 1 7 2.5.2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USP 10)**